

がんを対象とした phase I 試験のデザイン

JCOGデータセンター 統計部門
若林 将史

JCOG臨床試験セミナー中級編

2021. 10.2 (土)

Phase I 試験の目的

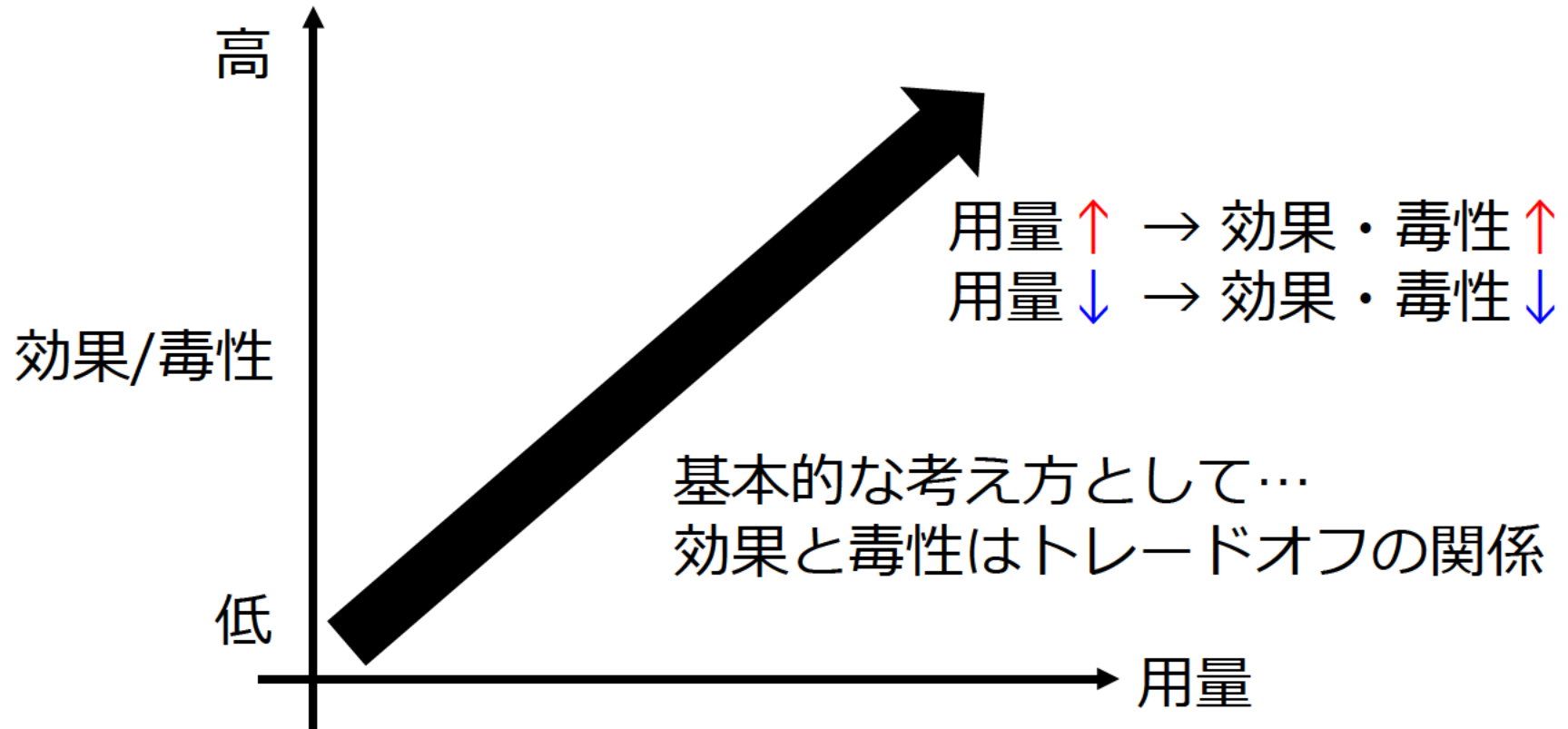
- Primary

- 用量制限毒性（Maximum Tolerated Dose; MTD）の推定→推奨用量（Recommended dose; RD）の決定
- 副作用の発現割合

- Secondary

- 有効性（奏効割合、無増悪生存期間 等）
- 薬物動態（PK） 等

用量と効果・毒性の関係



- 抗腫瘍効果を担保しつつ、毒性をMTD以下に抑えた用量が望ましい→phase I での用量探索 (dose finding)

本講義の目的

- Phase I 試験における用量探索の方法論の概要、およびPros & Consを理解すること
 - 従来法と近年開発された方法の紹介・比較
- Phase I 試験の最近のtopicを把握すること
 - Expansion cohortの紹介

Model-Assisted Designs for Early-Phase Clinical Trials: Simplicity Meets Superiority

Ying Yuan, PhD¹; J. Jack Lee, PhD¹; and Susan G. Hilsenbeck, PhD²

Early-Phase Platform Trials: A New Paradigm for Dose Finding and Treatment Screening in the Era of Precision Oncology

Mei-Yin C. Polley, PhD¹ and Ying Kuen Cheung, PhD²

BOIN12: Bayesian Optimal Interval Phase I/II Trial Design for Utility-Based Dose Finding in Immunotherapy and Targeted Therapies



Ruitao Lin, PhD¹; Yanhong Zhou, PhD¹; Fangrong Yan, PhD²; Daniel Li, PhD³; and Ying Yuan, PhD¹

Designing Dose-Finding Phase I Clinical Trials Top 10 Questions That Should Be Discussed With Your Statistician

Shing M. Lee, PhD¹; Nolan A. Wages, PhD²; Karyn A. Goodman, MD³; and A. Craig Lockhart, MD, MHS⁴

Ying Yuan, *et al.* (2019) JCO Precis Oncol, 3:PO.19.00032.
Mei-Yin C Polley, *et al.* (2019) JCO Precis Oncol, 3:PO.19.00057.
Ruitao Lin, *et al.* (2020) JCO Precis Oncol, 4:PO.20.00257.
Shing M. Lee, *et al.* (2021) JCO Precis Oncol, 5:317-324.

営利目的でのご利用はご遠慮ください

RD決定のための方法論

- **Algorithm based (3+3 デザイン)**
- **Model based (CRM)**
- **Model assisted (mTPI、BOIN)**

RD決定のための方法論

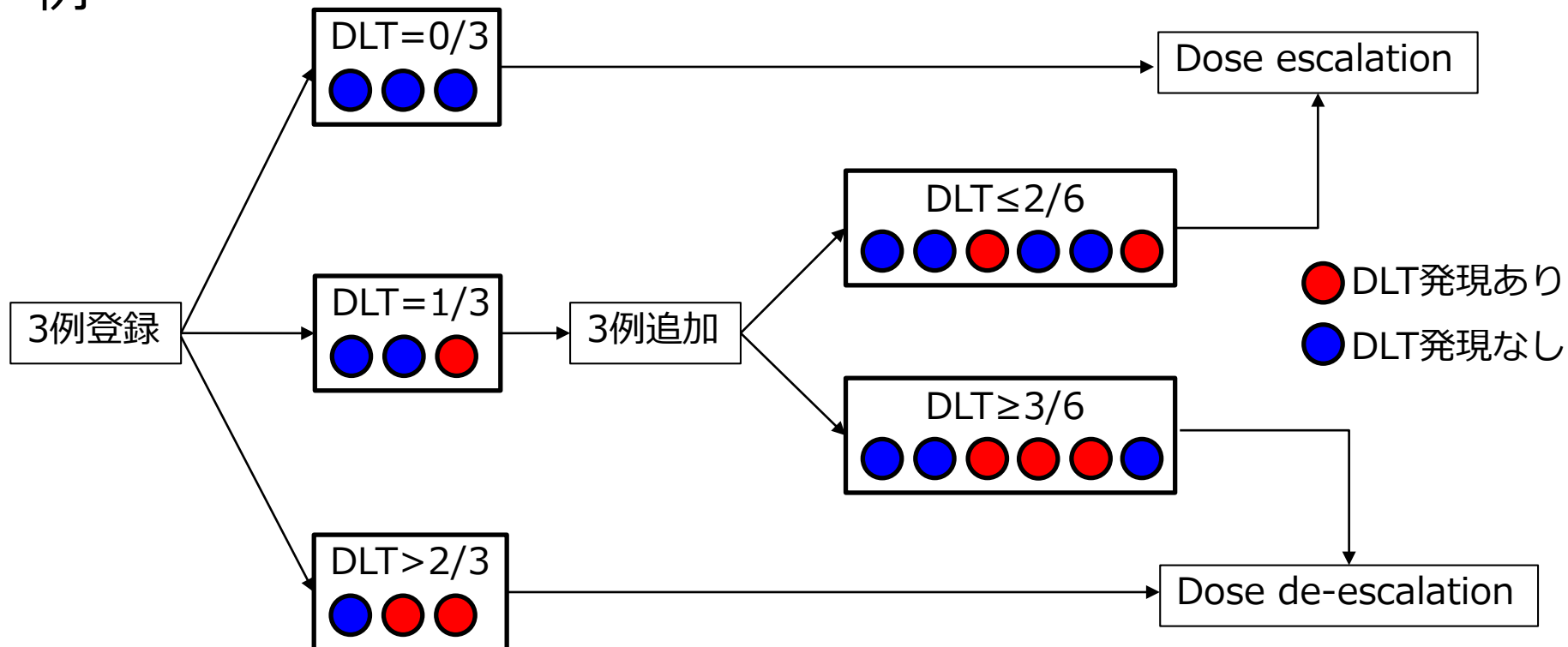
- **Algorithm based (3+3 デザイン)**
- Model based (CRM)
- Model assisted (mTPI、BOIN)

3+3デザイン

- 1/3程度のDLT*を許容毒性として開発が進められてきた
- 3例を1コホートとして、DLT*発現例数に応じて次のコホートの用量を機械的（アルゴリズムベース）に決定

例

*DLT(Dose Limiting Toxicity)：薬剤の投与の制限が必要な毒性



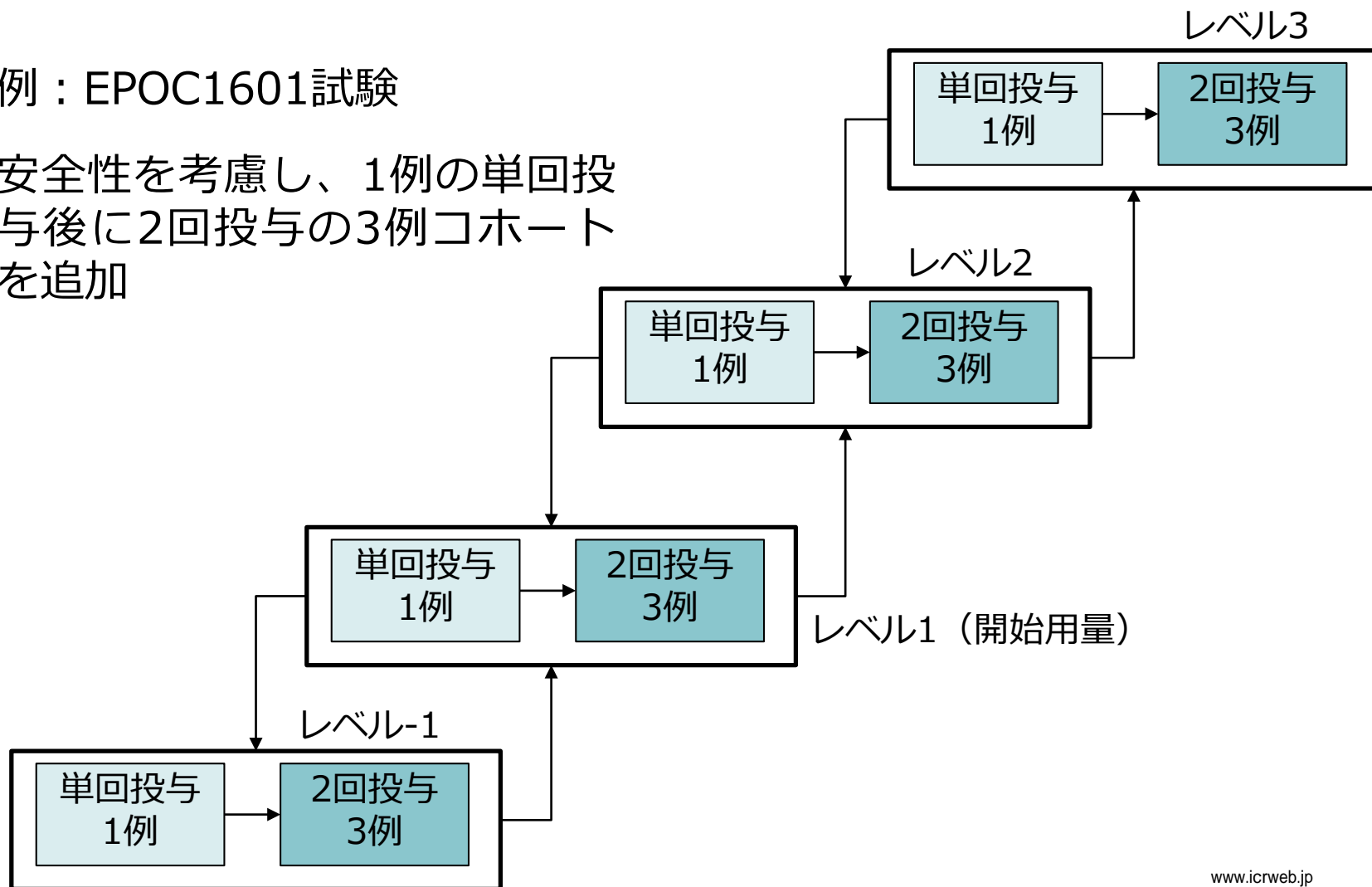
- 最終コホートの結果に基づきRDを決定

3+3デザイン

- 3例コホートを発展させたデザインも実施されている

例：EPOC1601試験

安全性を考慮し、1例の単回投与後に2回投与の3例コホートを追加



3+3デザイン

統計的な仮定がないため意思決定の方法が分かりやすく、試験運用面での負担も比較的少ないが…

用量間でのDLT発現有無の情報が共有されないため、

- 過小投与になりがち
 - 低用量から開始しRDにたどり着くまでに多くの患者を要する（開始用量によってはRDにたどり着かないこともある）
- 真のMTD選択確率が低い
 - MTDが推奨用量RDに決まることが望ましいが、 $MTD = RD$ とならないことが多い

これらの問題を解決できないだろうか？

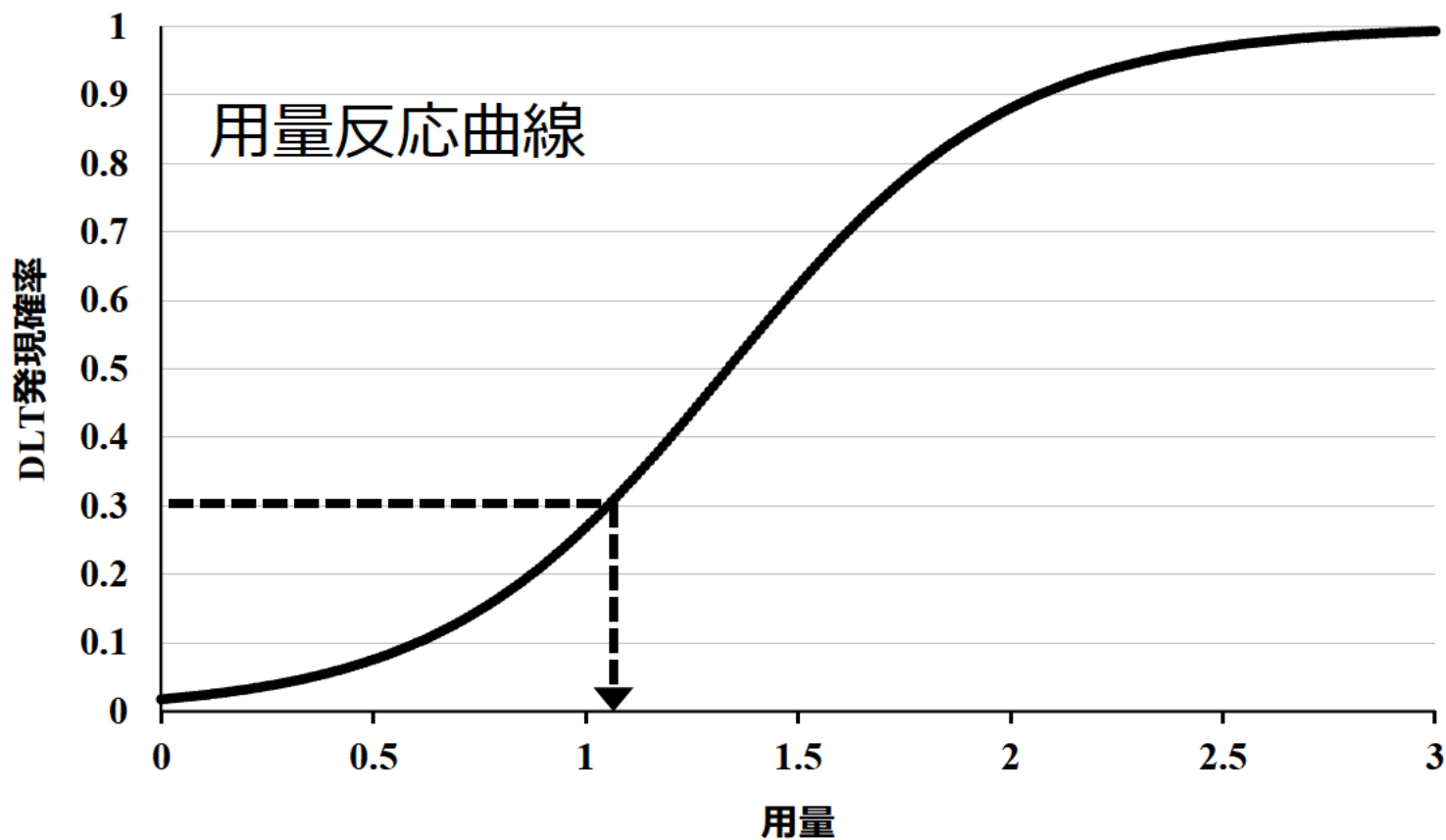


RD決定のための方法論

- Algorithm based (3+3 デザイン)
- **Model based (CRM)**
- Model assisted (mTPI、BOIN)

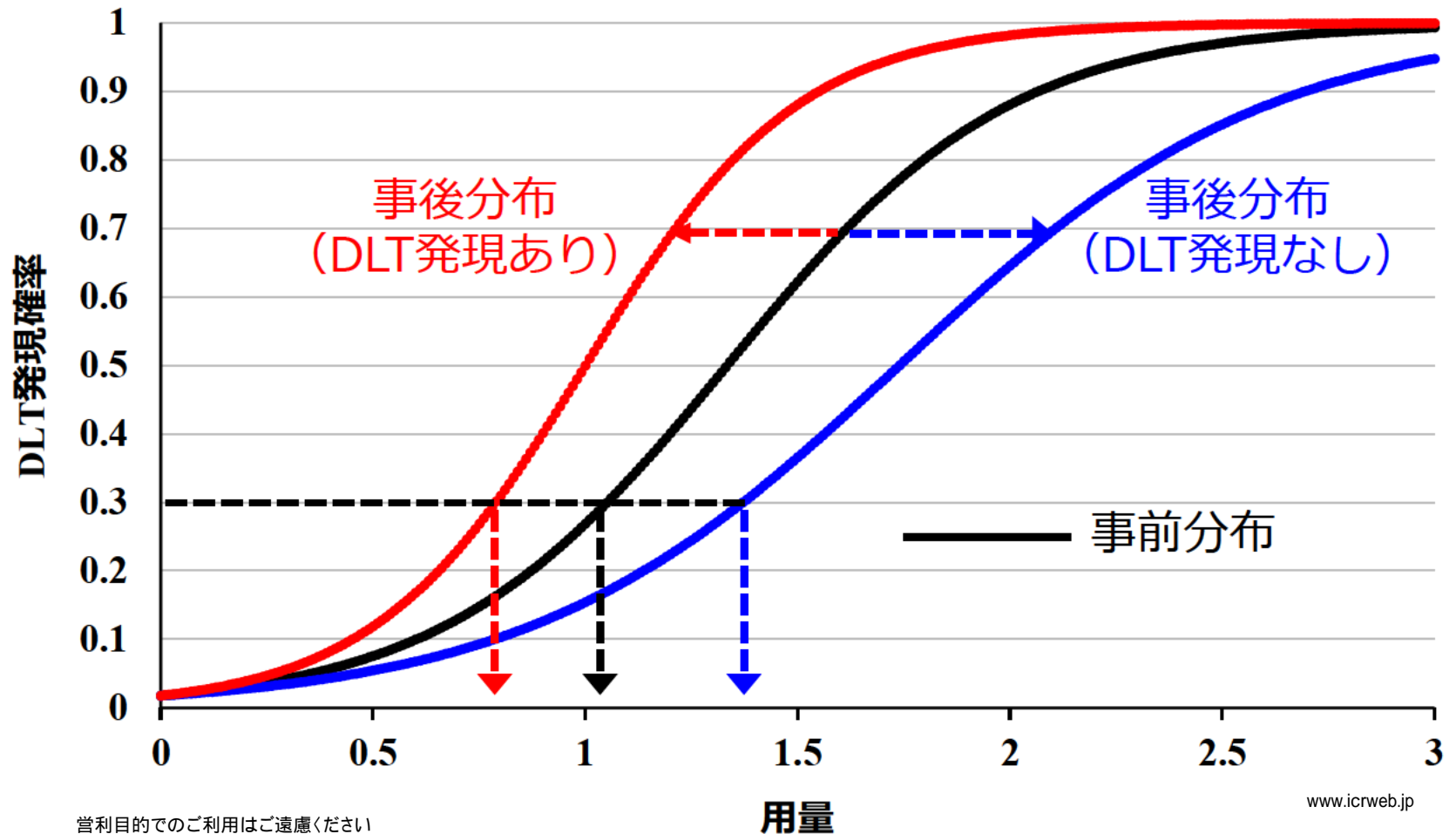
CRM (Continual Reassessment Method)

- 統計モデルを用いて用量と毒性発現確率の関係を記述
- DLT発現有無の情報からモデル（分布）の更新を繰り返す



CRM (Continual Reassessment Method)

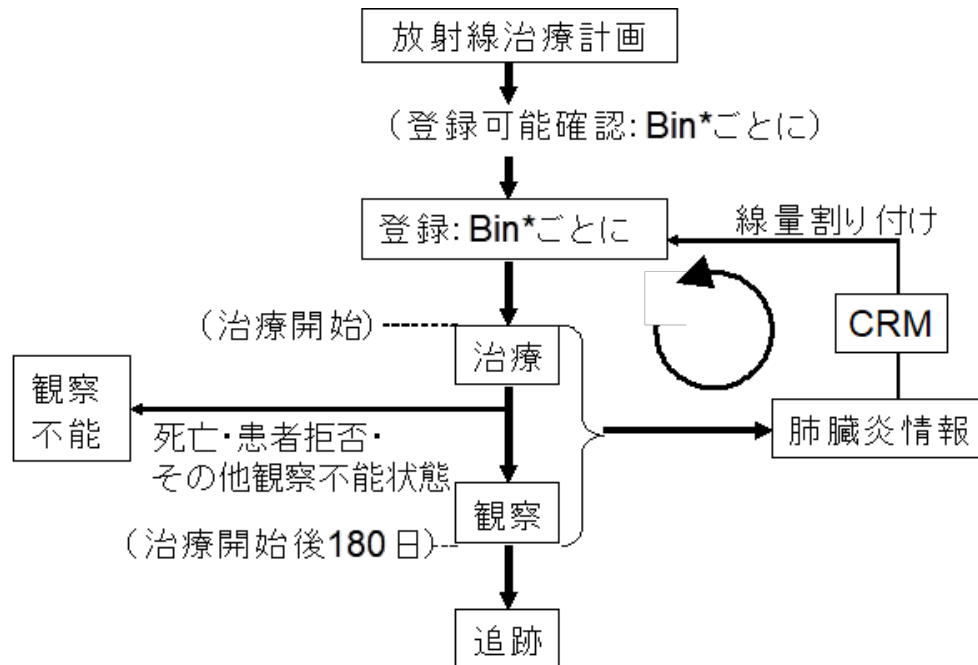
- 投与前の統計モデル（事前分布）にDLT発現有無の情報を付加して分布を更新（事後分布を構築）
→次の患者の投与量を決定（この繰り返し）



JCOG0702

● 試験概要

- 手術不能または高齢者手術拒否T2N0M0非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療（UMIN000001459）
- 第I相部の目的：非小細胞肺癌cT2N0M0に対する体幹部定位放射線治療における最大耐容線量および推奨線量を決定すること



*Bin：「指示線量体積／両肺体積」比

事前分布の設定 (JCOG0702)

- 事前分布の設定

- 放射線治療グループの6名の先生方へのアンケート調査

- 決定される推奨線量におけるgrade 2の放射線肺臓炎の予想発生割合および許容してよいと考えられる発生割合
- level別のgrade 3以上の放射線肺臓炎の発生割合の予想
- ルーレットのbetの要領で、推奨線量に決定されると予想されるlevelにコインを置いてもらう。予想の強さによってコインの枚数を調整（下記）

Bin A (V≤6%)	A	B	C	D	E	F	G
Level-1: 48Gy/4fx							
Level-2: 54Gy/4fx			1				
Level-3: 60Gy/4fx			3		1		
Level-4: 66Gy/4fx	1	2	1		3	1	
Level-5: 72Gy/4fx	3	2		4	1	2	
Level-6: 78Gy/4fx	1	1		1		2	
Level-7: 84Gy/4fx							
Level-8: 90Gy/4fx							
Level-9: 96Gy/4fx							
Level-10: 102Gy/4fx							

Bin B (V>6%)	A	B	C	D	E	F	G
Level-1: 48Gy/4fx			1		1		
Level-2: 54Gy/4fx	1	1	3		3		
Level-3: 60Gy/4fx	3	2	1	2	1	1	
Level-4: 66Gy/4fx	1	1		3		3	
Level-5: 72Gy/4fx		1				1	
Level-6: 78Gy/4fx							
Level-7: 84Gy/4fx							
Level-8: 90Gy/4fx							
Level-9: 96Gy/4fx							
Level-10: 102Gy/4fx							

事前分布の設定 (JCOG0702)

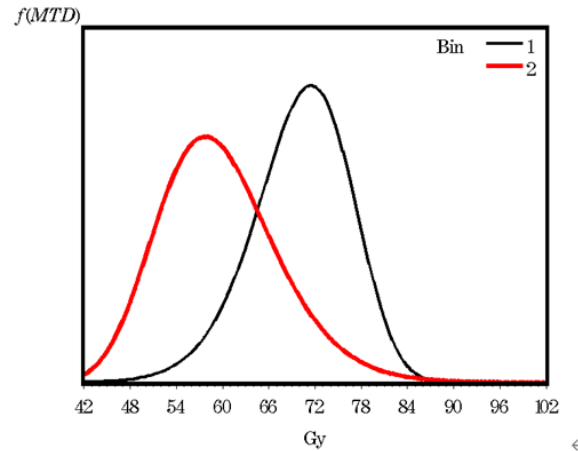


図 12.2-2 放射線肺臓炎 Grade 2 に関する各 Bin の最大耐容線量の事前分布

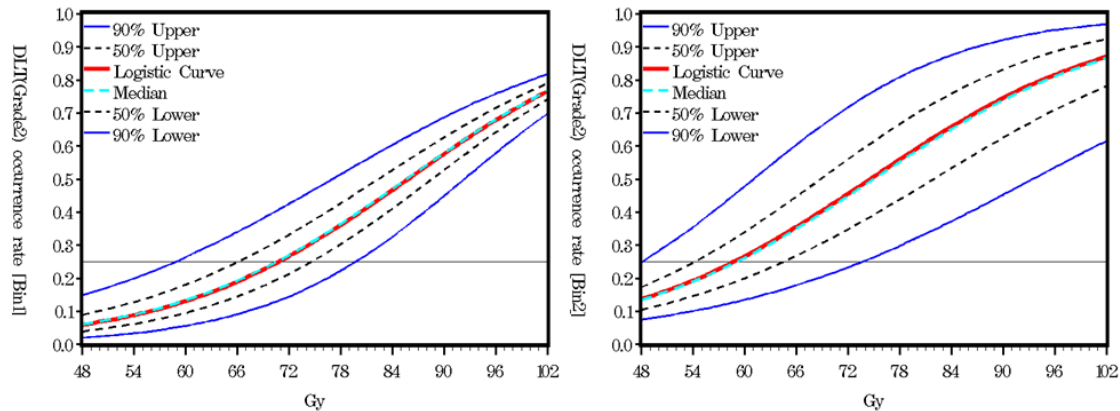


図 12.2-3 放射線肺臓炎 Grade 2 の発現率と指示線量の予想用量反応関係(左: Bin1、右: Bin2)

6名のメンバーによる予想から得られた用量反応関係及びの
MTDの分布から用量反応関係を想定

CRM (Continual Reassessment Method)

用量と毒性の関係をモデル化することで用量横断的に毒性の情報が反映され、真のMTD選択確率は向上するが…

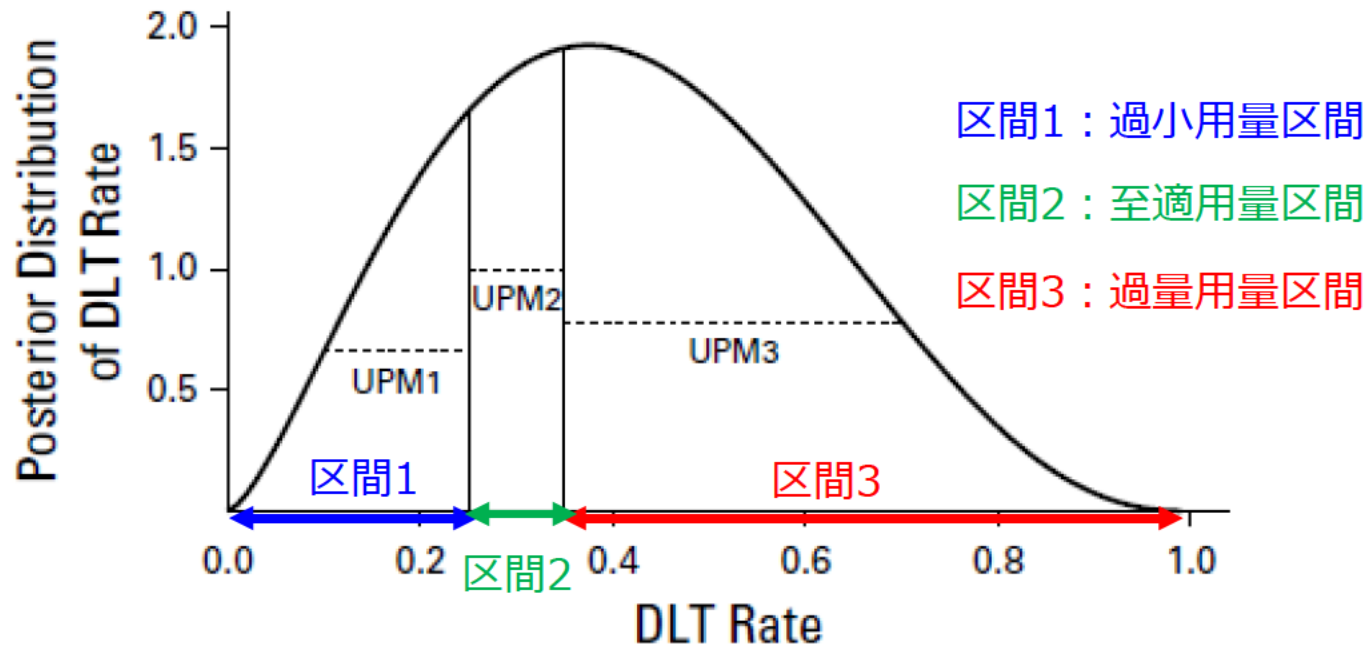
- 方法論として複雑
 - 試験計画時：事前分布の設定等
 - 試験開始後：タイムリーなモニタリング&解析（事後分布への更新）、治験薬の準備等のロジの手間がかかる
- 過量投与になる傾向がある
 - 事後分布の結果から、次の患者の用量が真のMTDをSkipした用量で設定される機会が比較的多い。
→設定用量のskipを許容しないデザインも用いられる

RD決定のための方法論

- Algorithm based (3+3 デザイン)
- Model based (CRM)
- **Model assisted (mTPI、BOIN)**

mTPI (modified Toxicity Probability Interval)

- DLT発生割合として許容される区間を設定し、DLT発生割合の分布から計算したUPM(unit probability mass)に基づき用量を決定する方法

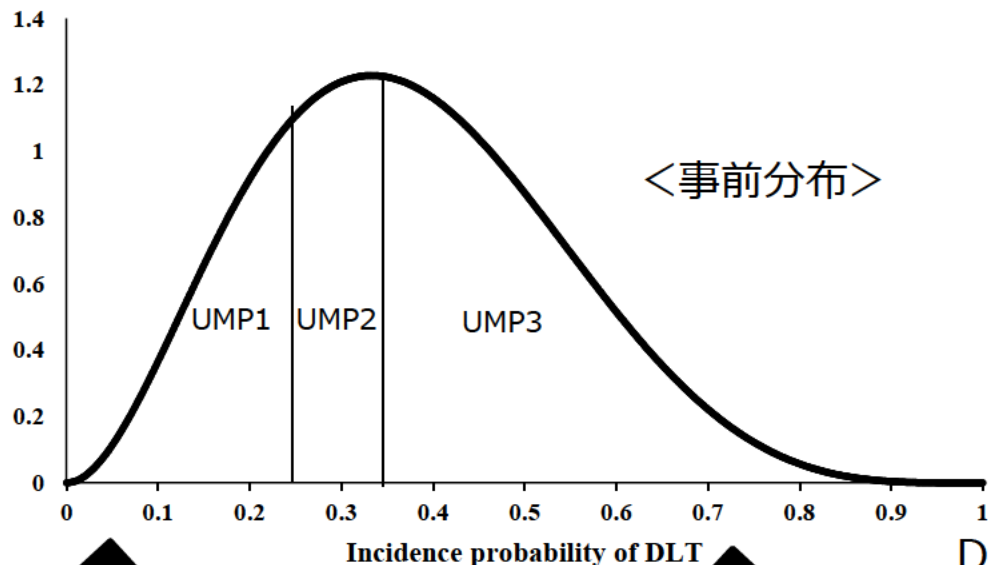


$$\begin{aligned} \text{UPM1} &= \text{区間}(0-0.25)\text{の曲線化面積} / (0.25-0) \\ \text{UPM2} &= \text{区間}(0.35-0.25)\text{の曲線化面積} / (0.35-0.25) \\ \text{UPM3} &= \dots \end{aligned}$$

- UPMの大小関係を用いて意思決定

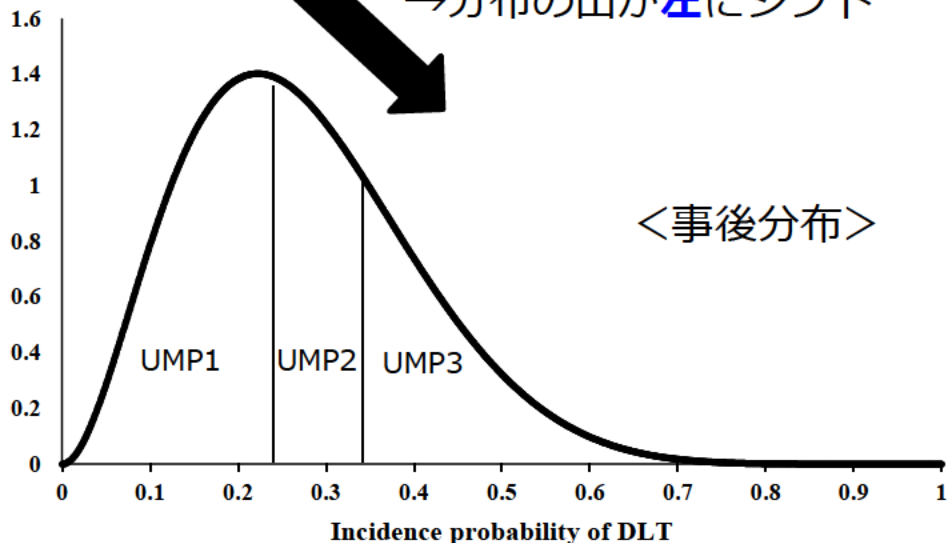
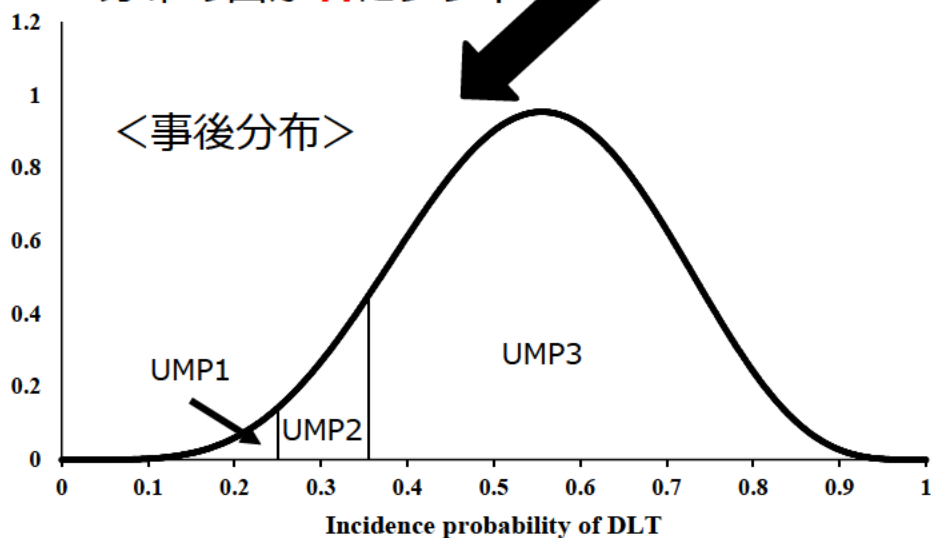
営利目的でのご利用はご遠慮ください

- DLT発現割合の分布の更新



DLT発現あり
→分布の山が右にシフト

DLT発現なし
→分布の山が左にシフト



$UPM1, UPM2 < UPM3$

→ dose de-escalation

営利目的でのご利用はご遠慮ください

$UPM1 > UPM2, UPM3$

→ dose escalation

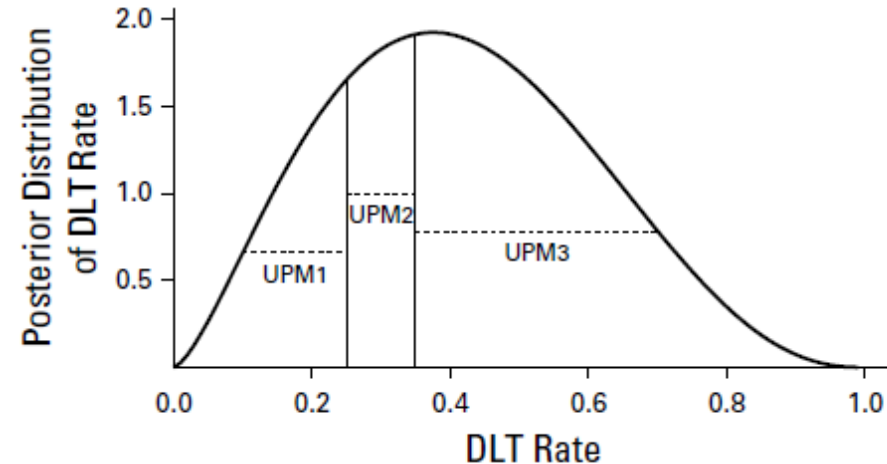
www.icmweb.jp

mTPI (modified Toxicity Probability Interval)

- Step1. 至適用量におけるDLT発現割合の区間を設定

- 過小用量区間 : $0, p - \varepsilon_1$
- 至適用量区間 : $p - \varepsilon_1, p + \varepsilon_2$
- 過量投与区間 : $p + \varepsilon_2, 1$

* p :期待DLT発現割合



- Step2. 実際の投与の結果に基づく
事後分布から各区間のUPMを計算
- Step3. UPMの大小関係を比較し、次回用量レベルを決定
 - UPMが最も大きくなる区間に基づき意思決定
 - UPM1が最大 : dose escalation
 - UPM2が最大 : 同用量を継続
 - UPM3が最大 : dose de-escalation

→CRMのように、逐次的な分布の更新が必要なのでは？

mTPI (modified Toxicity Probability Interval)

- 意思決定の表を予め作成でき、試験開始前に用量レベルの移行ルールを把握できる (Excel等でも計算可能)

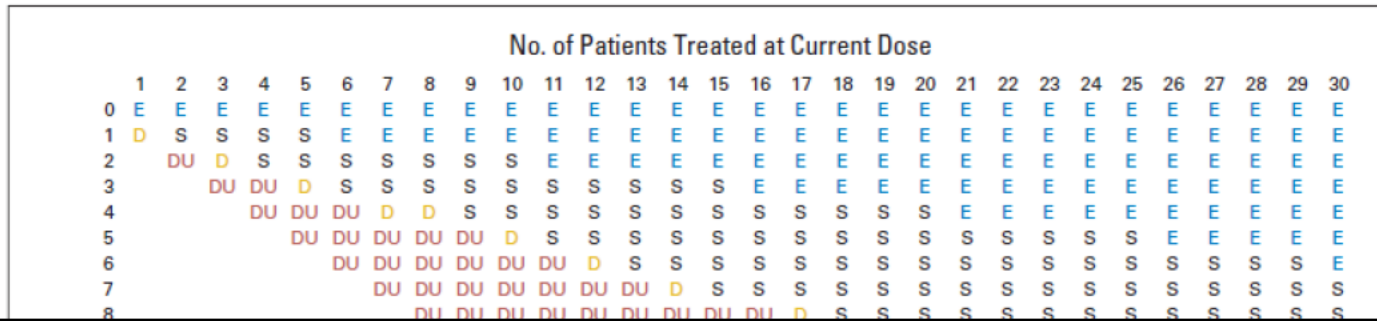
		No. of Patients Treated at Current Dose																													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
0	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
1	D	S	S	S	S	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
2		DU	D	S	S	S	S	S	S	S	S	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
3			DU	DU	D	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
4				DU	DU	DU	D	D	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
5					DU	DU	DU	DU	D	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	E	
6						DU	DU	DU	DU	DU	D	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	E
7							DU	DU	DU	DU	DU	DU	D	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8								DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	D	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9									DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	D	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10										DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	D	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
11											DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	S	S	S	S	S	S	
12												DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	S	S	
13													DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	S	
14														DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	S
15															DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU
16																DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU
17																	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU
18																		DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU
19																			DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU
20																				DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU
21																					DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU
22																						DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU
23																							DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU
24																								DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU
25																									DU	DU	DU	DU	DU	DU	DU
26																										DU	DU	DU	DU	DU	DU
27																											DU	DU	DU	DU	DU
28																												DU	DU	DU	DU
29																													DU	DU	DU
30																														DU	DU

全ての用量で同じ表を使用できる

E = Escalate to the next higher dose
 S = Stay at the current dose
 D = De-escalate to the next lower dose
 U = The current dose is unacceptably toxic
 MTD = 30%
 Sample size = 30

mTPIが好まれる理由

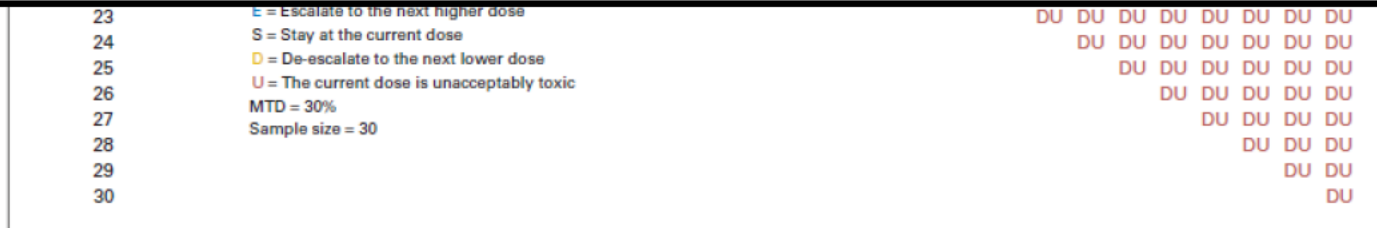
- 予め用意した情報に基づき機械的な意思決定が可能
- CRMでは意思決定の表を予め作成できないのか??



考慮しなければならないパターンが膨大のため難しい…

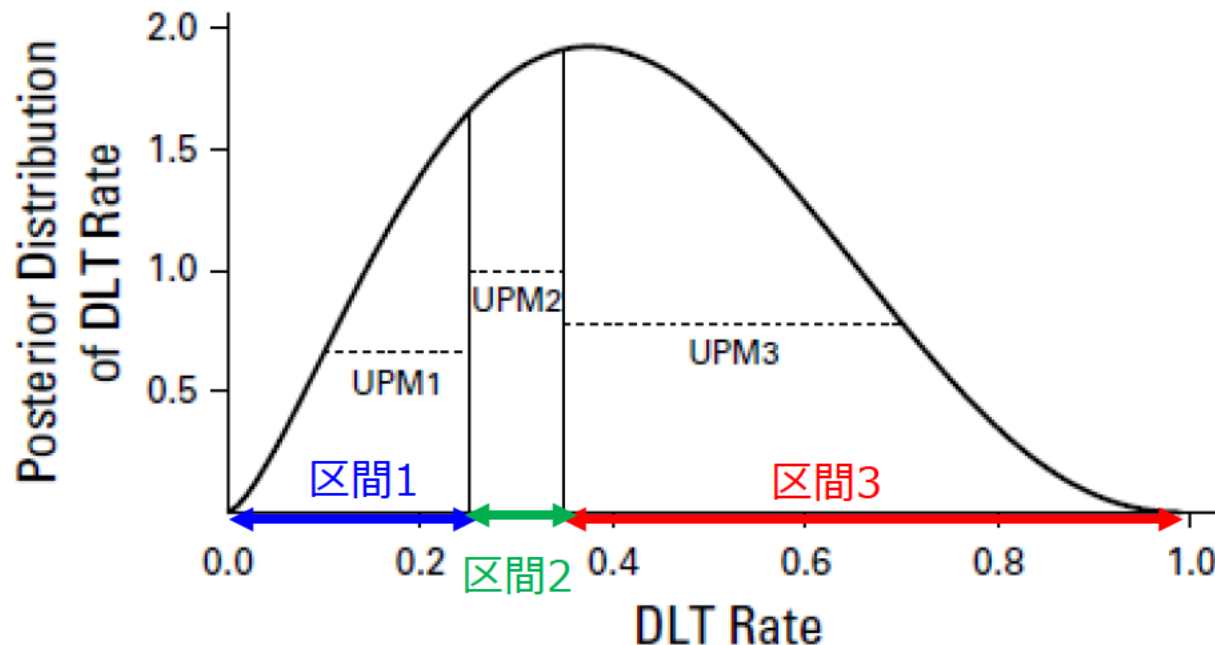
- DLT発現確率と用量の情報を同時に動かす必要がある
- 用量ごとに意思決定ルールが固定できない

→分布を逐次的に更新する手間に見合わないほど大変



mTPI (modified Toxicity Probability Interval)

- Algorithm basedとModel basedのハイブリッド？
 - DLT発現割合について分布化して評価：Model basedの要素
 - UPMの大小関係を用いた機械的な意思決定：Algorithm basedの要素

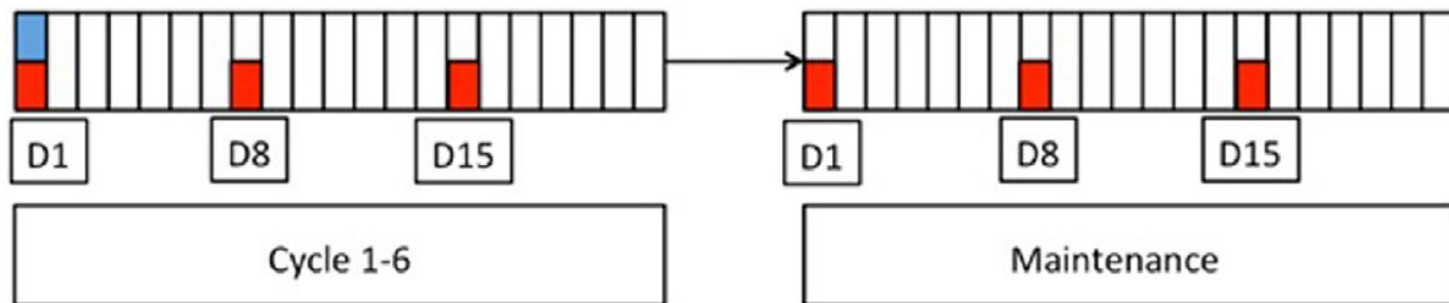


→Model assistedなアプローチ

A phase 1b trial of selinexor, a first-in-class selective inhibitor of nuclear export (SINE), in combination with doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcomas (STS)

● 試験概要

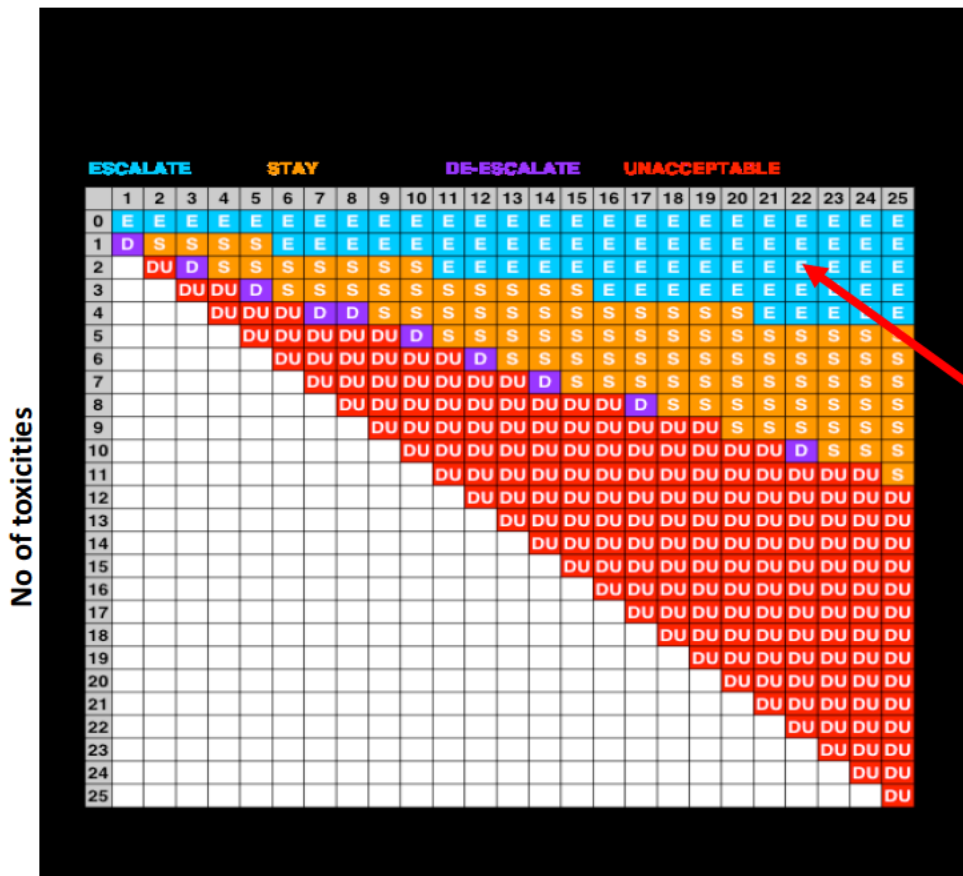
- 軟部肉腫を対象としたselinexor + doxorubicinの安全性および有効性を評価するための第Ib相試験 (NCT03042819)
- Primary endpoint : DLT評価 (mTPIを用いたselinexorのRDの決定)
- 候補用量 : 60, 80 mg (2用量)
- 予定症例数 : 計25例



mTPIの試験の例

- 用量と許容される毒性発生確率の関係

Target Toxicity	Underdosing	Proper Dosing	Overdosing
0.30	0 – 0.25	0.25 – 0.35	0.35 – 1.00

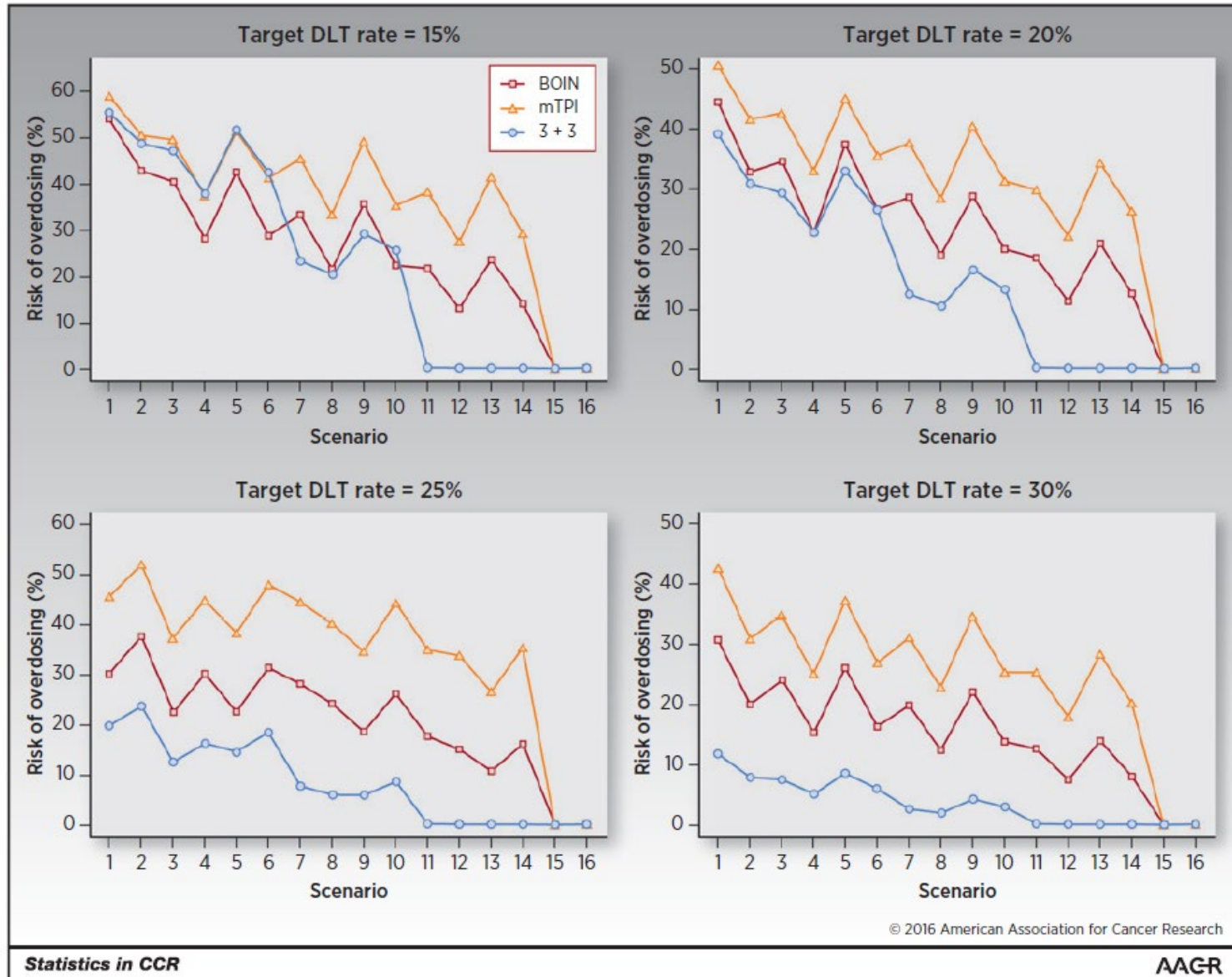


試験結果

- 60mg/m² : 3例中 DLT0例
- 80mg/m² : 22例中 DLT2例
- 80mg/m²をRDとして決定

過量投与の問題

*60%以上の患者が過量投与となる確率



Statistics in CCR

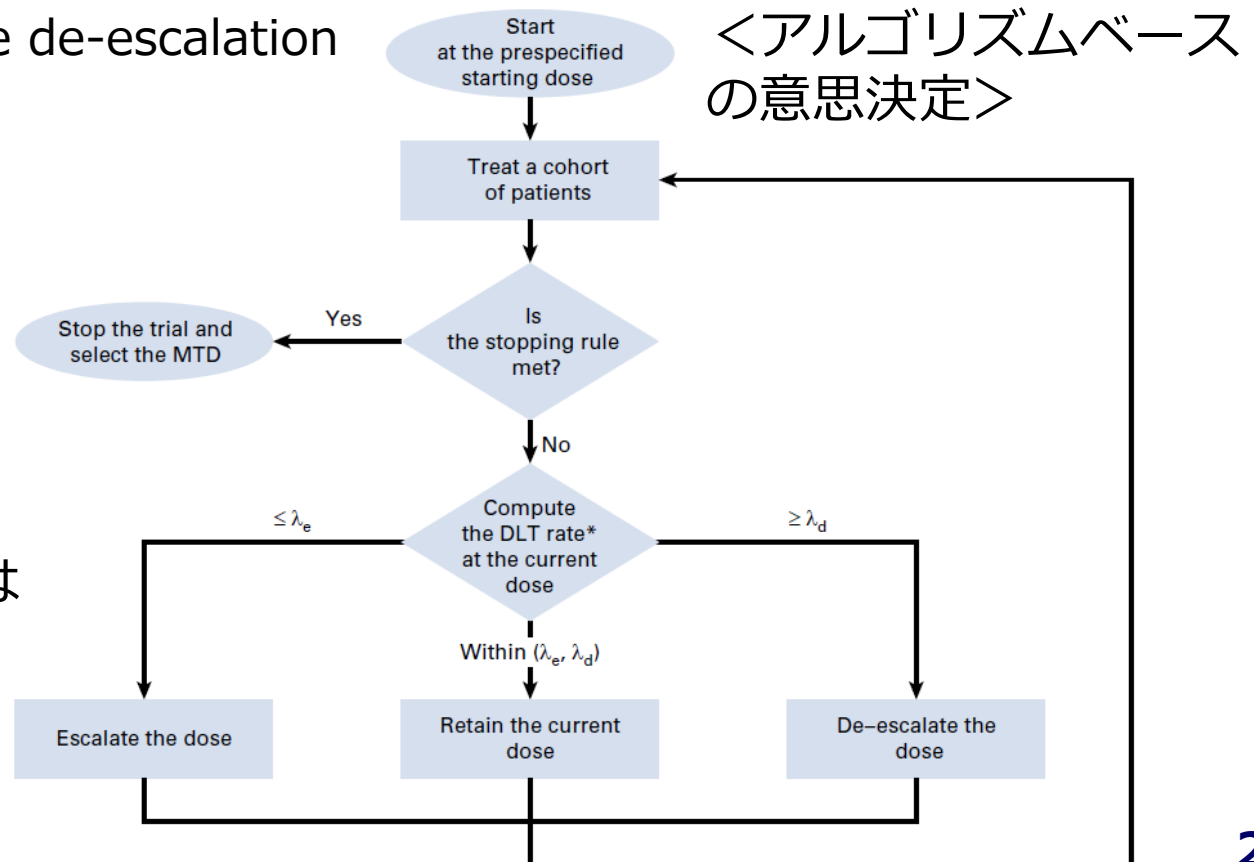
AAGR

mTPIで過量投与例が多くなる傾向

営利目的でのご利用はご遠慮ください

BOIN (Bayesian Optimal Interval)

- DLT発現割合 \hat{p} と事前に定めたバウンダリ(λ_e, λ_d)に基づき用量探索
 - $\hat{p} \leq \lambda_e \rightarrow$ dose escalation
 - $\lambda_e < \hat{p} < \lambda_d \rightarrow$ 同用量にて継続
 - $\lambda_d \leq \hat{p} \rightarrow$ dose de-escalation



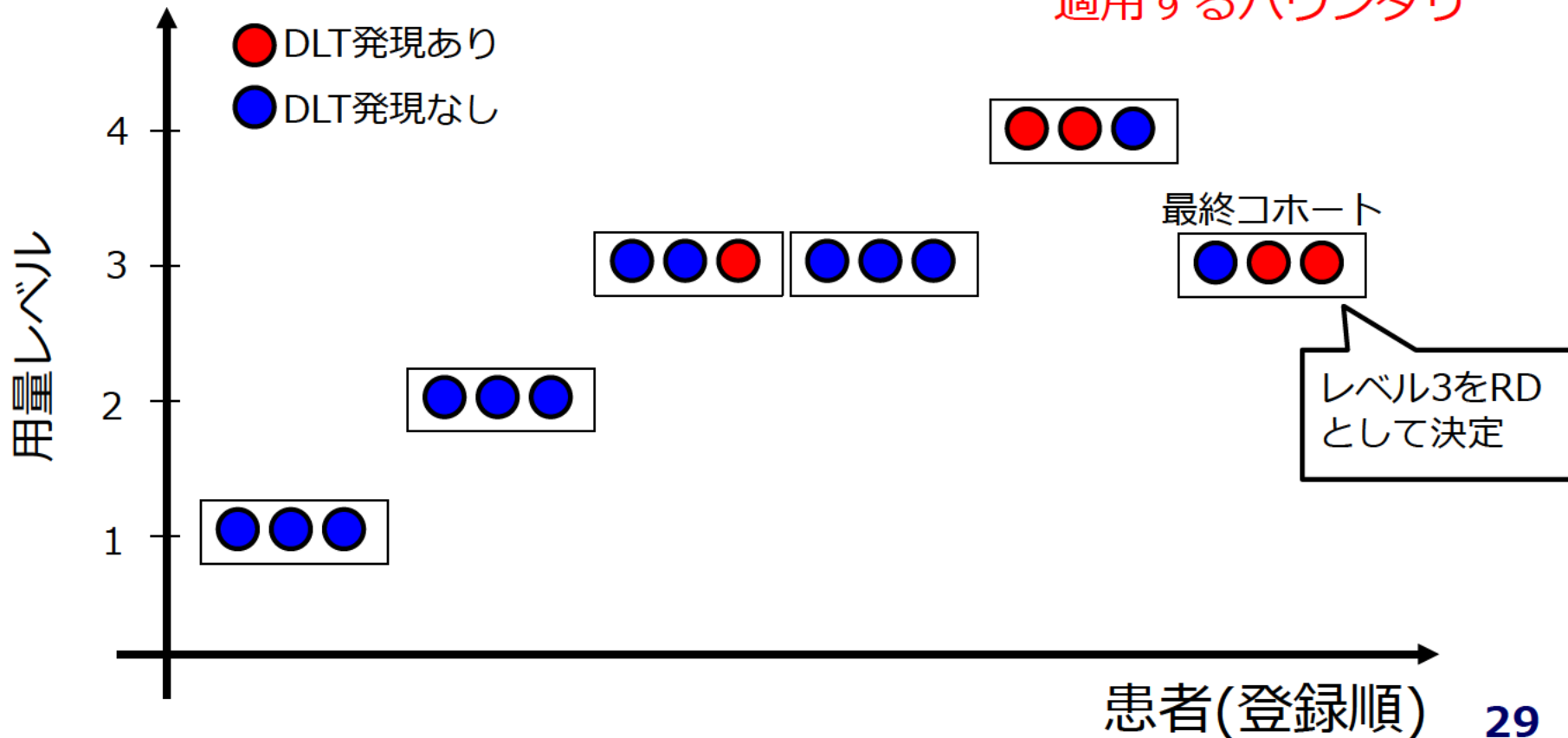
バウンダリ(λ_e, λ_d)は
全ての用量で固定

BOINによる用量探索

仮想例

Boundary	Target toxicity rate for the MTD						
	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4
λ_e (escalation)	0.078	0.118	0.157	0.197	0.236	0.276	0.316
λ_d (de-escalation)	0.119	0.179	0.238	0.298	0.358	0.419	0.479

適用するバウンダリ



BOINを用いた試験例

- 試験概要

- 再発脳腫瘍を対象としたTG02 + temozolomideの安全性および有効性を評価するための第I/II相試験 (NCT02942264)
- 第I相部の目的：BOINを用いたTG02のMTDの推定
- 候補用量：150, 200, 250, 300 mg (4用量)

	Target toxicity rate ϕ					
Boundaries	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40
λ_e (escalation)	0.118	0.157	0.197	0.236	0.276	0.316
λ_d (de-escalation)	0.179	0.238	0.298	0.358	0.419	0.479

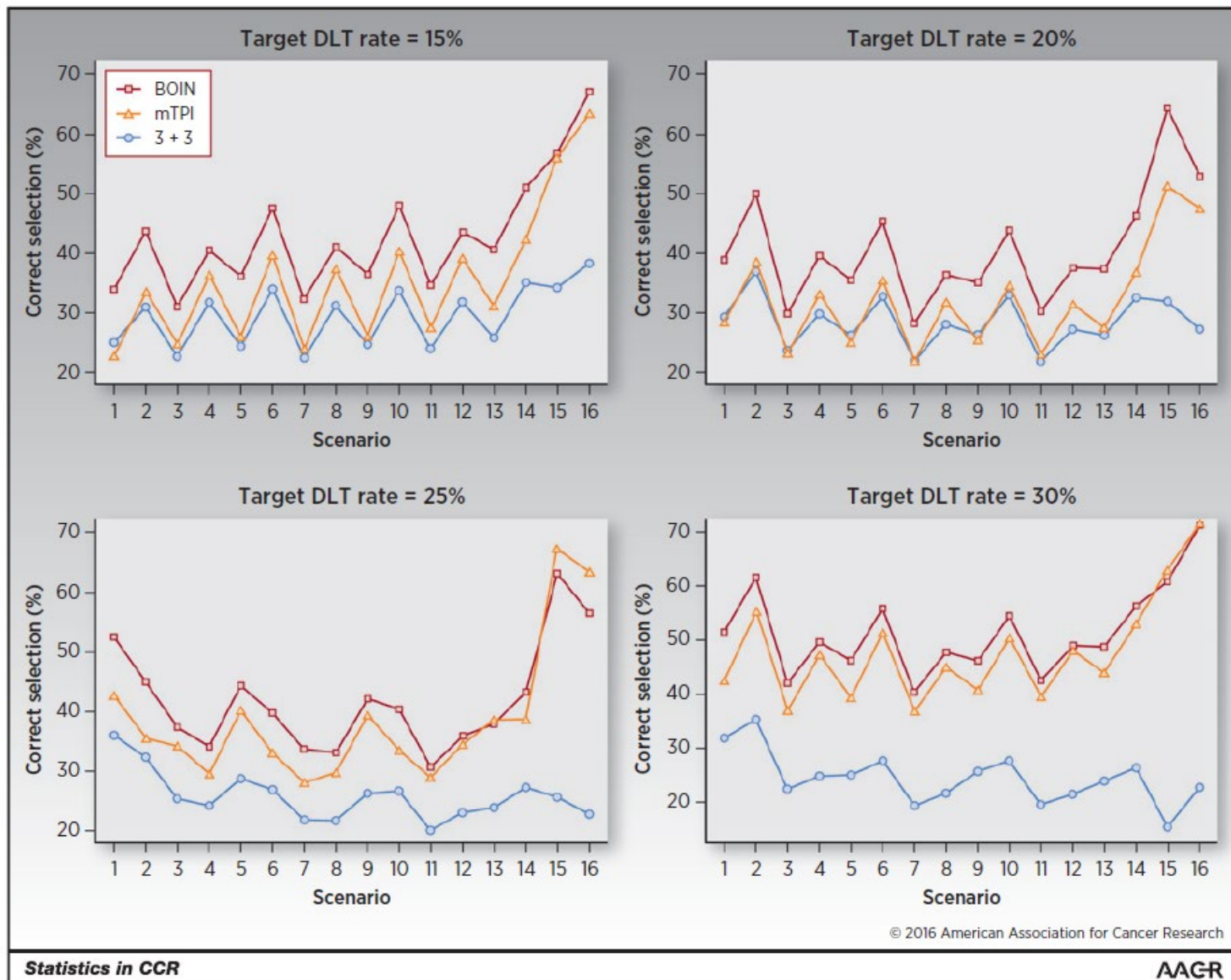
- 過量投与への対応

- 毒性発現確率に関する分布で、DLT以上となる確率が95%を超えると推定された場合、当該用量以上の用量はRDとして検討しない

用量のバウンダリの決め方

- MTDが誤特定される確率が最小限になるように設定する必要がある
 - バウンダリ(λ_e, λ_d)の幅が狭すぎる場合
 - 用量が固定されず、不要な用量移行が生じる可能性
 - バウンダリ(λ_e, λ_d)の幅が広すぎる場合
 - スムーズな用量移行ができなくなる可能性
- 統計モデルに基づき算出される
 - バウンダリを計算するために必要なパラメータの値は、いくつかの論文で推奨されている
 - 試験計画段階で統計家に相談が必要

真のMTDの選択確率



3+3デザインと比較してmTPI、BOINの性能が良好
 営利目的でのご利用はご遠慮ください

Pros & Cons

手法	Pros	Cons
3+3デザイン	<ul style="list-style-type: none">統計的な仮定は不要で、意思決定方法が分かりやすい推奨用量（RD）決定までの時間（試験期間）が読みやすい	<ul style="list-style-type: none">真のMTD選択確率が低い過小投与になりやすい
CRM	<ul style="list-style-type: none">事前情報を活用/反映できる真のMTD選択確率が比較的高い	<ul style="list-style-type: none">方法論として分かりにくいタイムリーなモニタリング&解析（モデルの更新）が必要治験薬の準備等のロジの手間過量投与になる可能性
mTPI, BOIN	<ul style="list-style-type: none">意思決定方法が分かりやすい真のMTD選択確率が比較的高い	<ul style="list-style-type: none">過量投与例が多くなる可能性が高い（mTPI）

Expansion cohort

- 用量探索終了後、決定したRDにて投与する患者集団を追加
 - Phase I試験において年々増加傾向にある
(2006年：12% → 2011年：38%)
- 目的
 - MTD（決定したRD）の妥当性の検討
 - 安全性プロファイルの充実
 - 有効性の評価
 - 薬物動態（PK）の検討 等々
- なぜphase I/IIではないのか？
 - Phase II試験を実施するには安全性情報が十分ではない
 - Phase II試験を実施する前に、ある程度の治療効果を把握したい

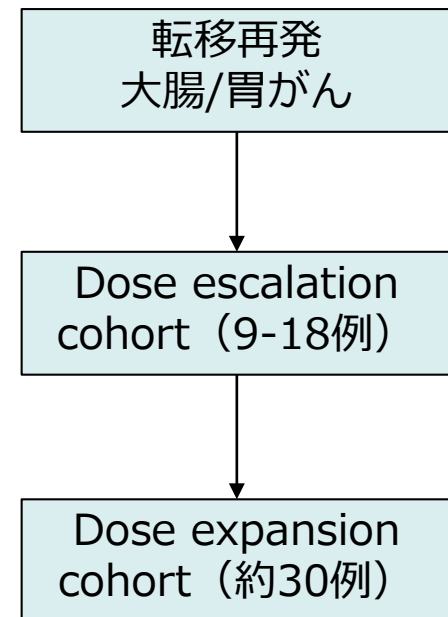
用量探索では絶えず用量を動かしているため、決定したRDで投与された患者数は実は少ないことが多い！

Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603)

● 試験概要

- 大腸/胃がんを対象としたNivolumab + Regorafenibの安全性および有効性を評価するための第Ib相試験 (NCT03406871)
- Dose escalation cohortの目的
 - 3+3デザインを用いたRegorafenibのMTDの推定 (RegorafenibのRDの決定)
- Dose expansion cohortの目的
 - 決定したRDにおける安全性の確認
 - 有効性の評価
- 候補用量：80, 120, 160mg

<計画段階でのscheme>

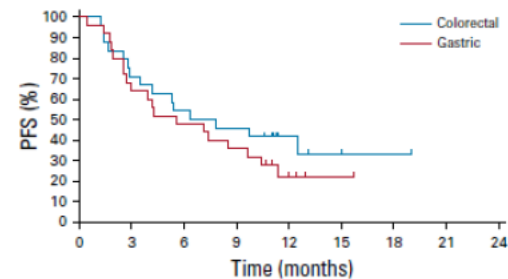
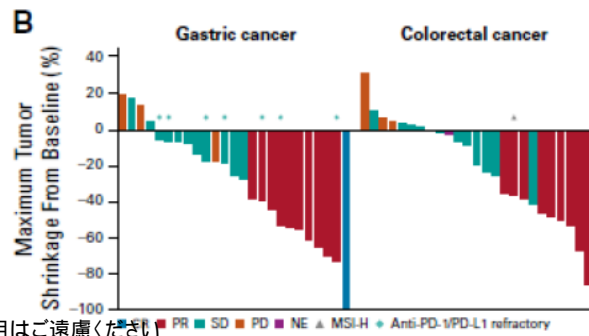


EPOC1603試験

- Dose escalation cohort
 - RDは120mgに決定
- Dose expansion cohort
 - 皮疹が多いため、試験途中でRDを80mgに下方修正
 - Dose escalation cohortでは120mgのDLTは0例

Adverse Event	All (N = 50)		Regorafenib 80 mg (n = 22)		Regorafenib 120 mg (n = 25)		Regorafenib 160 mg (n = 3)	
	All	Grade ≥ 3	All	Grade ≥ 3	All	Grade ≥ 3	All	Grade ≥ 3
All	50 (100)	20 (40)	22 (100)	6 (27)	25 (100)	11 (44)	3 (100)	3 (100)
Palmar-plantar erythrodysesthesia	35 (70)	5 (10)	13 (59)	0 (0)	20 (80)	5 (20)	2 (67)	0 (0)
Hypertension	24 (48)	2 (4)	10 (46)	2 (9)	14 (56)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rash (including macular poplar rash)	21 (42)	6 (12)	8 (36)	0 (0)	11 (44)	5 (20)	2 (67)	1 (33)

– 有効性の結果



No. at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Colorectal	25	17	13	11	5	1	1	0	
Gastric	25	16	12	9	3	1	0		

Dose findingの方法論への見解

- 従来法は今でも頻用されている（gold standard）
 - JCOG試験でも経験あり
 - 3+3デザイン：JCOG0604
 - CRM：JCOG0702
- 用量探索にmTPIやBOINの適用は推奨できる
 - 従来法のPros & Consを踏まえた方法論
 - mTPIを用いた場合の過量投与には注意が必要
- その他検討事項
 - コンセプト段階から生物統計家との相談が必須
 - 研究者と支援するデータセンターとの協力/役割分担が重要